

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Februar 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/15903 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/381,**
9/00, 47/14

MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09595

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum: 21. August 2001 (21.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 41 479.6 24. August 2000 (24.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RIMPLER, Stephan [DE/DE]; Wilhelmine-Fliedner-Strasse 4, 40723 Hilden (DE). GRAPATIN, Sabine [DE/DE]; Tönnesbrucher Feld 32, 40764 Langenfeld (DE). KREIN, Cliff [DE/DE]; Neuenhauser Str. 24, 51491 Overath (DE). THELEN, Markus [DE/DE]; Max-Planck-Weg 9, 40789 Monheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHACHT, Dietrich; SCHWARZ PHARMA AG, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ADMINISTERING N-0923

(54) Bezeichnung: NEUE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR VERABREICHUNG VON N-0923

WO 02/15903 A2

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition for administering the dopamine agonist N-0923 in depot form. The invention makes available for the first time a depot form of N-0923, which achieves a therapeutically significant plasma level over a period of at least 24 hours after administration to a patient. As a result of poor oral bio-availability and the short plasma half-life, N-0923 was previously administered either by an intravenous drip or by transdermal systems. Preferred embodiments of said invention are oily suspensions, containing the active ingredient N-0923 in a solid phase, in addition to anhydrous pharmaceutical preparations of N-0923.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verabreichung des Dopamino-Agonisten N-0923 in Depotform. Es wurde erstmalig eine Depotform von N-0923 zur Verfügung gestellt, mit der nach Applikation beim Patienten ein über mindestens 24 Stunden therapeutisch relevanter Plasmaspiegel erreicht wird. Bisher musste N-0923 wegen der schlechten oralen Bioverfügbarkeit und der kurzen Plasma-Halbwertszeit entweder per Dauerinfusion oder durch transdermale Systeme verabreicht werden. Bevorzugte Ausführungsformen sind ölige Suspensionen, in denen der Wirkstoff N-0923 in fester Phase vorliegt sowie wasserfreie pharmazeutische Zubereitungen von N-0923.



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

-1-

Neue pharmazeutische Zusammensetzung zur Verabreichung von N-0923

Kurzbeschreibung der Erfindung:

5

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verabreichung des Dopamin-Agonisten N-0923 (Rotigotine) in Depotform.

Bevorzugte Ausführungsformen sind ölige Suspensionen, in denen der Wirkstoff N-0923

10 in fester Phase vorliegt, sowie wasserfreie pharmazeutische Zubereitungen von N-0923.

Schließlich betrifft die Erfindung die Verwendung von festem N-0923 zur Herstellung hitzesterilisierbarer Arzneimittel.

15

Technischer Hintergrund:

N-0923 (Rotigotine; S(-)-2-(N-propyl-N-2-thienylethylamino)-5-hydroxytetralin) ist ein potenter und selektiver Dopamin D₂ Agonist mit therapeutischer Bedeutung in allen Erkrankungen, die mit einem gestörten Dopamin-Stoffwechsel verbunden sind, z.B. Morbus Parkinson und Restless Leg. In der Vergangenheit wurden verschiedene Versuche unternommen, N-0923 in therapeutisch relevanten Mengen zu verabreichen.

Dabei zeigte sich jedoch, dass wegen eines ausgeprägten First-Pass-Effekts die Bioverfügbarkeit nach oraler Dosierung nur bei etwa 0.5 % liegt (Swart and Zeeuw, Pharmazie,

25 47 (1992) 613), so daß orale Verabreichungsformen für N-0923 nicht in Frage kommen.

Darüberhinaus unterliegt die Substanz auch bei parenteraler Verabreichung in wässriger Lösung einer raschen Eliminierung. Die Halbwertszeit von N-0923 nach intravenöser Ga-

30 ge wässriger Lösungen von N-0923 bei Affen liegt bei 52 Minuten (Walters et al , J Pharmac Sci 83 (1994) 758), was zur Notwendigkeit einer für die Patienten inakzeptabel häufigen Verabreichung während einer Dauertherapie führen würde.

Auch eine subkutane Gabe einer wässrigen Lösung (5% Dextrose) von N-0923 führte zur sehr kurzen Wirkdauer von 60-70 Minuten (Belluzzi, Movement Disorders, 9.2 (1994) 147).

- 5 Daher besteht ein Bedarf an nicht-oralen Arzneiformen für N-0923, durch deren Formulierung die erforderliche therapeutische Applikationsfrequenz signifikant gesenkt wird.

Aus diesem Grund wurden in jüngster Zeit transdermale Systeme entwickelt. WO 94/07468 beschreibt eine Zweiphasenmatrix, die N-0923 als Wirkstoff enthalten kann. WO 10 99/49852 offenbart eine Einphasenmatrix zur transdermalen Verabreichung von N-0923.

Transdermale Systeme sind jedoch nicht für alle Patienten geeignet und weisen grundsätzlich eine Reihe inhärenter Nachteile auf. So reagieren zahlreiche Patienten auf die in Pflastern enthaltenen Inhaltsstoffe wie Kleber, Penetrationsenhancer und Polymere allergisch.

Weiterhin unterliegt die Akzeptanz von Pflastern in Abhängigkeit von nationalen Traditionen und ethnischen Besonderheiten einer großen Schwankungsbreite.

- 20 Schließlich ist es mit transdermalen Systemen nur begrenzt möglich, individuelle Dosierungen einzustellen.

Ziel der vorliegenden Erfindung war es daher, eine geeignete, aus möglichst wenig Komponenten aufgebaute alternative pharmazeutische Formulierung bereitzustellen, die die 25 oben beschriebenen Nachteile der transdermalen und oralen Verabreichung, wie schlechte Bioverfügbarkeit, hohe Einnahmefrequenz, immunogenes Potenzial, potentielle Toxizität und schlechte individuelle Dosierbarkeit vermeidet.

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch die erstmalige Bereitstellung einer 30 pharmazeutischen Formulierung des Wirkstoffs N-0923 in Depotform, die geeignet ist, N-0923 über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden kontinuierlich freizusetzen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die pharmazeutische Formulierung als ölige Suspension ausgebildet, wobei das N-0923 in fester Form vorliegt.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform liegt N-0923 Salz in kristalliner Form in einer wasserfreien Formulierung vor, die nach Applikation bei einem Säuger zu einem kontinuierlichen Plasmaspiegel von 0,2-10 ng N-0923/ml Blut über mindestens 24 Stunden führt.

5

Überraschenderweise gelingt es mit dieser sehr einfach aufgebauten erfindungsgemäßen Formulierung einen über 48 Stunden therapeutisch relevanten Plasmaspiegel von N-0923 zu erreichen. Dabei ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung einfach und kostengünstig herzustellen, bioabbaubar, untoxisch und gut verträglich.

10

Weiterhin enthält die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung in besonders vorteilhafterweise nur wenige, gut charakterisierte und gut verträgliche Hilfsstoffe.

15

Durch individuelle Einstellung des Applikationsvolumens oder der Wirkstoffkonzentration ist zudem sehr leicht möglich, die Dosierung an die individuellen Bedürfnisse, Symptomatik und Verfassung des jeweiligen Patienten anzupassen.

20

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Zusammensetzungen sind daher ausgezeichnet zur Behandlung von Erkrankungen mit Dopamin-Stoffwechselstörungen wie Morbus Parkinson oder Restless Leg geeignet. Die Therapie kann dabei sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen erfolgen.

25

Schließlich zeigte sich völlig unerwarteterweise, dass N-0923 beim Erhitzen während des Hitze-Sterilisationsprozesses stabil bleibt, wenn es in fester Form in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen vorliegt. Demgegenüber wird N-0923 in gelöster Form während der Hitzesterilisation einem erheblichen thermischen Abbau unterworfen.

30 **Abbildungen:**

Abbildung 1 zeigt Plasmakonzentrationen von N-0923 nach subkutaner Verabreichung vier verschiedener Dosen N-0923 in öiger Kristallsuspension in der Ratte. Die Verabreichung erfolgte alle 48 Stunden über mehrere Wochen. Abbildung 1A zeigt gemittelte

35

Meßwerte nach der 2. Applikation, Abbildung 1B nach der 46. Applikation.

Abbildung 2 zeigt Plasmakonzentrationen von N-0923 nach subkutaner Verabreichung von 12,5 mg N-0923 pro kg Körpergewicht in der Ratte. Die Verabreichung erfolgte alle 48 Stunden. Wiedergegeben wurden Plasmaspiegel einzelner Tiere jeweils 2, 4, 8, 24, 32 und 48 Stunden nach der 22. Applikation.

Abbildung 3 zeigt Plasmakonzentrationen von N-0923 nach 85maliger Applikation von 1 mg/kg N-0923 (Abb. 3A) und 4 mg/kg N-0923 (Abb. 3B) in Form öliger N-0923 Kristallsuspension im Affen.

Abbildung 4 zeigt die Korrelation zwischen applizierter Dosis N-0923 in Form öliger Kristallsuspensionen und dem maximalen Plasmaspiegel nach 3maliger und 85maliger täglicher Applikation im Affen.

15 Beschreibung der Erfindung:

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen umfassend N-0923 als Wirkstoff, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung als Depot ausgebildet ist.

Unter dem Ausdruck "Depotform" oder "Depot" wird in dieser Patentanmeldung eine nicht-transdermale pharmazeutische Formulierung verstanden, die nach Applikation beim Patienten zu einem therapeutisch effektiven N-0923 Plasmaspiegel über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden führt. Bevorzugte Rotigotine-Plasmaspiegel liegen zwischen 0,2 und 10 ng/ml, insbesondere zwischen 0,3 und 5 ng/ml und ganz besonders zwischen 0,4 und 3 ng/ml.

Unter dem Ausdruck „N-0923“ wird die Substanz 2-(N-propyl-N-2-thienylethylamino)-5-hydroxytetralin sowie pharmazeutisch akzeptable Salze davon verstanden.

Unter dem Ausdruck „N-0923 Derivate“ werden substituierte 2-Aminotetraline verstanden, wie in US-Patent US 4,564,628 beansprucht.

Beispiele für Depotformen sind z.B. Mikropartikel oder Mikrokapseln; lipidbasierte Nanopartikel; Komplexe des Wirkstoffs mit oder Einbettung in organische oder anorganische

Stoffe wie z.B. Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Carboxymethylcellulose oder Polyglutaminsäure; Emulsionen oder Suspensionen.

Die Herstellung geeigneter Mikrokapseln oder Mikropartikel kann in an sich bekannter

- 5 Weise erfolgen, z.B. durch Mikroverkapselung oder Sprühtrocknung auf Basis bioabbau-barer Polymere wie Polylactid-Polyglycolid Copolymere (PLGA), wie beispielsweise in EP 0 625 069 beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Depotform als Suspension, vorzugsweise

- 10 als ölige Suspension, ausgebildet. In dieser Suspension liegt das N-0923 im wesentlichen in fester Phase vor, die in einem flüssigen Vehikel suspendiert ist.

Unter dem Ausdruck „im wesentlichen“ wird in dieser Patentanmeldung über 90% ver-standen.

- 15 Bevorzugt werden pharmazeutische Zusammensetzungen, in denen N-0923 zu über 95%, besonders bevorzugt zu über 97% oder zu über 99% in fester Phase vorliegt.

Unter dem Ausdruck „ölige Suspension“ wird in dieser Patentanmeldung ein disperses

- 20 System verstanden, in dem die kontinuierliche Phase (das "Vehikel") in Form eines flüssi-gen Lipids vorliegt.

Unter dem Ausdruck „feste Phase“ wird in dieser Patentanmeldung das Vorliegen von N-0923 in fester Form verstanden. Dabei kann N-0923 in freier fester Form z.B. als Kristalle

- 25 oder als amorphe Partikel vorliegen oder aber auch an ein geeignetes Trägermaterial, z.B. an PLGA-Mikropartikel, gebunden sein.

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Formulierungen, in de-nen N-0923 weitgehend unlöslich ist. Dies führt zu einer protahierten Freisetzung von

- 30 N-0923 aus der festen Phase nach Verabreichung der Formulierung an einem lebenden Organismus, z.B. in Form eines Unterhautdepots.

Unter dem Ausdruck „in der pharmazeutischen Formulierung weitgehend unlöslich“ wird verstanden, dass bei Raumtemperatur weniger als 10% des eingesetzten therapeutischen

- 35 Wirkstoffs in der pharmazeutischen Formulierung in gelöster Form vorliegt.

Besonders bevorzugt werden Formulierungen, in denen N-0923 zu weniger als 5%, besonders bevorzugt weniger als 3% oder ganz besonders bevorzugt zu weniger als 1% löslich sind.

5

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind daher pharmazeutische Zusammensetzungen umfassend N-0923, die wasserfrei sind.

Unter dem Ausdruck „wasserfrei“ wird in dieser Patentanmeldung ein Wasseranteil unter

10 3% verstanden.

Besonders bevorzugte Formulierungen haben einen Wasseranteil von unter 1% oder ganz besonders bevorzugt von unter 0,5 %.

15 Aus der festen Phase wird der Wirkstoff nach Applikation über einen längeren Zeitraum kontinuierlich freigesetzt, so daß trotz der schnellen biologischen Elimination von N-0923 ein therapeutisch effektiver Plasmaspiegel von 0,1-15 ng/ml über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden, bevorzugt von mehr als 36 Stunden, besonders bevorzugt mehr als 48 Stunden erreicht wird. Bevorzugt werden Plasmaspiegel von 0,2 – 10 ng Rotigotine/ml, besonders bevorzugt von 0,3 – 5 ng/ml und ganz besonders bevorzugt von 0,4 – 3 ng/ml eingestellt.

Vorteilhafterweise kann dadurch die Verabreichungsfrequenz von N-0923 auf eine einzelne Applikation pro Tag oder eine Verabreichung alle zwei oder drei Tage gesenkt werden.

25

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine pharmazeutische Formulierung zur Verabreichung von N-0923 über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden, bevorzugt mindestens 36 oder 48 Stunden.

30 Dies kann erreicht werden, indem N-0923 in ein gut wasserlösliches, pharmazeutisch akzeptables Salz überführt wird, das keine oder nur schwache Löslichkeit in aliphatischen Lösungsmitteln, insbesondere in Ölen zeigt und das somit in einer entsprechenden wasserfreien Formulierung weitgehend unlöslich ist.

Beispiele für solche pharmazeutisch akzeptablen Salze sind z.B. Salze anorganischer oder organischer Säuren, wie z.B. Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrogensulfat, Carbonsäuren oder Alkansulfonsäuren oder Salze mit Metallkationen.

- 5 Ein besonders bevorzugtes Beispiel ist N-0923 Hydrochlorid.

Weniger geeignet ist hingegen die freie Base von N-0923, die vergleichsweise gut in organischen Lösungsmitteln und aliphatischen Kohlenwasserstoffen löslich ist.

- 10 Bevorzugt werden pharmazeutische Zusammensetzungen, in denen N-0923 im wesentlichen in Form freier Kristalle oder amorpher Partikel vorliegt.

Besonders bevorzugt werden pharmazeutische Depotformen, die N-0923-Kristalle enthalten.

- 15 N-0923 Kristalle können in einfacher Weise durch Umkristallisierung eines entsprechenden N-0923 Salzes mit organischen Lösungsmitteln hergestellt werden, wie es beispielsweise in der USP 4,564,628 beschrieben ist.

- 20 Kristallines N-0923 Hydrochlorid kann beispielsweise hergestellt werden, indem N-0923 Hydrochlorid zunächst unter Wärme in Methanol gelöst wird, das Methanol abdestilliert wird, der Rückstand in Aceton bei über 50°C gelöst wird und das N-0923-HCl sodann für mehrere Stunden bei niedrigen Temperaturen auskristallisiert wird. Zur weiteren Aufreinigung kann eine Rekristallisation z.B. in Aceton oder Propanol erfolgen.

- 25 Die kristallinen, hydrophilen N-0923 Salze werden schließlich in wasserfreie injizierbare Formulierungen eingebracht, in denen besagte Salze schwer löslich oder weitgehend unlöslich sind.

- 30 Solche pharmazeutische Formulierungen können beispielsweise auf einer kontinuierlichen Phase beruhen, die aus pharmazeutisch akzeptablen, flüssigen Glycerinfettsäureestern, Fettalkoholen, aliphatischen Kohlenwasserstoffen (z.B. Paraffin) oder hydrophoben flüssigen Silikonen besteht und in die N-0923 Salz, z.B. N-0923 Hydrochlorid, in kristalliner

Form eingebracht ist. Aus dieser lipidhaltigen bzw. hydrophoben Phase wird das hydrophile kristalline N-0923 Salz nach Applikation beim Patienten nur langsam und somit retardiert freigesetzt.

5 In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung daher eine wasserfreie hydrophobe pharmazeutische Zusammensetzung, die festes, bevorzugt kristallines Rotigotine-Salz enthält und die bei Applikationsintervallen von mindestens 24 Stunden die Einstellung eines kontinuierlichen Plasmaspiegels von 0,2 ng – 10 ng Rotigotine/ml über den gesamten Verabreichungszeitraum erlaubt.

10 Die verabreichte Dosis N-0923 und damit der Plasmaspiegel lässt sich zum einen durch die Konzentration des Wirkstoffs in der Formulierung und zum anderen durch die Wahl des Injektionsvolumens steuern.

15 So kann das Volumen in einem weiten Bereich von 5-1500 µl variiert werden, so daß die Dosierung in besonders einfacher Weise auf die individuelle Situation des Patienten einstellbar ist.

Bevorzugte Applikationsvolumina sind Volumina zwischen 10 und 500 µl oder zwischen
20 100 und 1000 µl.

Der Konzentrationsbereich für N-0923 wird hauptsächlich durch die pharmakologischen Wirkungen von N-0923 nach Applikation des Depots bestimmt. Ein geeigneter Konzentrationsbereich für N-0923 ist 0.01-10% (w/v), bevorzugt 0.02-5%, besonders bevorzugt ist
25 eine Konzentration von 0.1-2%.

Geeignete Tagesdosen Rotigotine sind z.B. 0,5-40 mg, bevorzugt 1-20 mg, besonders bevorzugt 2-15 mg, ganz besonders bevorzugt 2-10 mg.

30 In einer Ausführungsform ist die pharmazeutische Zusammensetzung als N-0923 in fester Phase enthaltende ölige Suspension ausgebildet, deren kontinuierliche Phase ein Lipid ist.

Pharmazeutisch einsetzbare Lipide sind z.B. pflanzliche Öle wie Mandelöl, Olivenöl,
35 Mohnöl, Erdnussöl oder Sesamöl, höhere Fettsäuren wie Ölsäure, sowie Mono-, Di- oder

Trifettsäureester von Mono- oder Polyolen wie z.B. Isopropanol, 1,3-Propandiol, Glycerol, 1,2-Butandiol oder 1,2,3-Butandiol.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die pharmazeutische Zubereitung eine ölige
5 Suspension, deren Vehikel im wesentlichen aus Polyol-Fettsäure-Estern besteht.

Unter dem Ausdruck „Polyol-Fettsäure-Ester“ werden in dieser Patentanmeldung auch
Gemische verschiedener Polyol-Fettsäure-Ester subsumiert.

10 Als Polyol-Komponente besagter Polyol-Fettsäure-Estern werden Polyole mit zwei bis vier
C-Atomen und einer variablen Anzahl an Hydroxygruppen bevorzugt. Geeignete Beispiele
sind 1,3-Propandiol, Glycerol, 1,2,3-Butantriol, 1,2,4-Butantriol oder 1,3-Butandiol.

Besonders bevorzugt werden Glycerol, 1,3-Propandiol und/oder 1,3-Butandiol als Polyol-
15 Komponente der kontinuierlichen Phase.

Der Gesamt-Veresterungsgrad der Polyol-Fettsäure-Ester der kontinuierlichen Phase
beträgt bevorzugt 80-100%, besonders bevorzugt 90-100%.

20 Vorzugsweise liegt die Kettenlänge der Fettsäuren in besagten Polyol-Fettsäure-Estern
des Vehikels zwischen 6 und 22 C-Atomen und besonders bevorzugt zwischen 6 und 14
C-Atomen.

Das Vehikel beeinhaltet dabei vorzugsweise über 60% gesättigte Fettsäuren. Besonders
25 bevorzugt enthält das Vehikel über 90% gesättigte Fettsäuren.

Als wesentliches Bestandteil des Vehikels ganz besonders bevorzugt werden mittelkettige
Triglyceride (MKTs), die hauptsächlich gesättigte Fettsäuren mit Kettenlängen von 8-10
C-Atomen enthalten und die in Pharmakopöen beschrieben sind.

30 Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind daher pharmazeutische Depotformen von
N-0923, die als ölige Suspension ausgebildet sind und ein Vehikel umfassen, das im we-
sentlichen aus MKTs besteht.

MKTs sind gut charakterisierte Substanzen, die sich für systemische Verabreichungsformen bewährt haben. Vorteilhafterweise sind MKTs bioabbaubar, nicht reizend und haben exzellente physikochemische Eigenschaften für die Verwendung auch in injizierbaren Arzneiformen. MKTs eignen sich daher ganz besonders als Vehikel für die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Beispielhaft genannt sei ein kommerziell erhältlicher Triglycerid-Caprylsäure/Caprinsäureester, der unter dem Handelsnamen Miglyol 812^R (Fa. Condea) erhältlich ist.

- 5
- 10 Der Anteil der kontinuierlichen Phase (des Vehikels) an der pharmazeutischen Zusammensetzung ergibt sich aus den Konzentrationen von Wirkstoff, Netzmittel und etwaigen übrigen Hilfsstoffen und ist üblicherweise über 75%, bevorzugt 88-99.8%; ganz besonders geeignet ist eine Konzentration von 94-99%.
- 15 In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die pharmazeutische Zusammensetzung eine ölige Suspension, die ferner ein Netzmittel enthält. Unter dem Ausdruck „Netzmittel“ wird dabei ein Stoff verstanden, der die Grenzflächenspannung zwischen Vehikel- und Wirkstoffoberfläche herabsetzt.
- 20 Netzmittel sind dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannt. Als den Schutzbereich nicht einschränkende Beispiele seien an dieser Stelle folgende Netzmittel genannt:
Kondensationsprodukte aus Polyolen und Carbonsäuren, wie z.B. Fettsäureester von Isopropanol, Glycerol, 1,3-Butandiol, 1,2,4-Butantriol, 1,2,3-Butantriol, 1,3-Propandiol,
25 Saccharose, Sorbitan, Propylenglycol, Polyoxyethylen, Polyoxyethylensorbitol oder Dextrin.
Kondensationsprodukte aus Polyolen und langketigen Alkoholen wie z.B. Polyoxyethylenacetanol oder Polyoxypropylenhexadecanol.
- 30 Bevorzugte Netzmittel für die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen bestehen im wesentlichen aus Polyol-Fettsäure-Estern.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung als Netzmittel im wesentlichen Polyol-Fettsäure-Ester mit einem Monoester-Anteil von über 60%, bevorzugt von über 90%.

- 5 Diese Polyol-Fettsäure-Ester enthalten bevorzugt Polyole mit zwei bis sechs C-Atomen, wie z.B. Glycerol, 1,3-Butandiol, 1,3-Propandiol, 1,2,3-Butantriol, 1,2,4-Butantriol, Isopropanol, Saccharose oder Sorbitan.

- 10 Besonders bevorzugt werden als Netzmittel für die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen Polyol-Fettsäure-Ester, die Glycerol oder 1,2,3-Butantriol enthalten.

Die bevorzugte Kettenlänge der Fettsäuren in besagten Polyol-Fettsäure-Estern des Netzmittels ist von 6 bis 22 C-Atomen, besonders bevorzugt von 6 bis 14 C-Atomen.

- 15 Die Polyol-Fettsäure-Monoester des Netzmittels beeinhalten dabei vorzugsweise zu über 60% gesättigte Fettsäuren. Besonders bevorzugt enthalten die Polyol-Fettsäure-Monoester über 90% gesättigte Fettsäuren.

- 20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden als Netzmittel im wesentlichen Glycerol oder 1,2,3-Butantriol verwendet, die mit gesättigten Fettsäuren mit 6-14 C-Atomen verestert sind.

- 25 Besonders als Netzmittel bevorzugt werden in Pharmakopen beschriebene Handelsprodukte verwendet, wie z.B. Glycerolmonocaprylat (Imwitor 308, Fa.Condea).

- Ganz besonders bevorzugt werden pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Netzmittel Glycerolmonolaurat enthalten, welches z.B. unter dem Handelsnamen Imwitor 312^R käuflich erhältlich ist. Glycerolmonolaurat ist eine gut charakterisierte Substanz, die 30 in Deutschland als Nahrungsmittelzusatz zugelassen ist und die sich als besonders geeignet zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Depotformen herausgestellt haben.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist daher eine pharmazeutische Zusammensetzung, die N-0923 in fester Phase, ein flüssiges Vehikel und ein Netzmittel

enthält, wobei das Netzmittel im wesentlichen aus Glycerolmonolaurat und/oder Glycerolmonocaprylat besteht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Rotigotin-haltige wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung frei von Phosphatiden. Überraschenderweise stellen die Erfinder fest, dass der Zusatz des in der Literatur als Netzmittel beschriebenen Lecithins die Retardwirkung der kristallinen Rotigotin enthaltenden Formulierung aufhebt. Ein Aspekt der Erfindung ist daher eine wasserfreie pharmazeutische Retardform, die kristallines Rotigotin-Salz enthält und frei von Lecithin ist.

Der Konzentrationsbereich für das Netzmittel richtet sich nach der Menge des Wirkstoffs. Die Netzmittelkonzentration muß ausreichend sein, um eine Benetzung der Wirkstoffpartikel zu gewährleisten. Dies kann mit geeigneten Tests, die dem Fachmann bekannt sind, in einfacher Weise bestimmt werden. Andererseits muß darauf geachtet werden, dass das gewählte Netzmittel in einer Konzentration eingesetzt wird, in der das Netzmittel noch nicht auskristallisiert.

Ein geeigneter Konzentrationsbereich (w/w) für die Netzmittel ist 0.02-10%, bevorzugt 0.1-5%, besonders bevorzugt ist eine Konzentration von 0.5-2,5%, wobei die Konzentration des Netzmittels jeweils der Konzentration des Wirkstoffs angepasst wird.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann weitere Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, die dem Fachmann auf dem Gebiet der Galenik bekannt sind. So ist der Zusatz lipidlöslicher Antioxidanzien, wie z.B. Vitamin E sinnvoll, wenn besagte Zusammensetzungen z.B. ein Vehikel und/oder Netzmittel umfassen, die ungesättigte Fettsäuren enthalten. Ferner kann die pharmazeutische Zusammensetzung gegebenenfalls Verdickungsmittel enthalten.

In einem anderen Aspekt der Erfindung umfasst die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung die folgenden Bestandteile:

- (a) N-0923 in fester Phase,
- (b) ein Vehikel, im wesentlichen bestehend aus Polyol-Fettsäure-Estern mit einem Gesamt Veresterungsgrad über 80%
- (c) ein Netzmittel im wesentlichen bestehend aus Polyol-Fettsäure-Estern mit einem Monoester-Anteil über 60 %.

Hierfür geeignete Vehikel und Netzmittel sind die bereits weiter oben aufgeführten und diskutierten.

- 5 Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Herstellung von N-0923 Depotformen.

Eine solche Depotform kann in besonders einfacher und vorteilhafter Weise hergestellt werden, indem festes N-0923 in einer flüssigen öligen Phase suspendiert wird. Als Vehikel der öligen Phase wird dabei ein Polyol-Fettsäure-Ester, bevorzugt ein Triester eines

- 10 Polyols mit zwei bis vier C-Atomen mit einer Fettsäure einer Kettenlänge von 6 bis 14 C-Atomen, z.B. ein Mittelkettentriglycerid verwendet. Ferner kann als Netzmittel ein Polyol-Monofettsäure-Ester, bevorzugt ein Monoester eines Polyols mit zwei bis sechs C-Atomen mit einer Fettsäure einer Kettenlänge von 6 bis 14 C-Atomen, z.B. Glycerinmonolaurat, zugesetzt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform dieses Herstellungsverfahrens
15 wird N-0923 kristallin verwendet, besonders bevorzugt als kristallines Hydrochloridsalz, und die Zusammensetzung wird ohne Zusatz von Wasser hergestellt.

Sinnvolle Konzentrationen (w/w) für die erfindungsgemäße Herstellung einer N-0923-Depotform sind für N-0923 0,01-10%, bevorzugt 0,02-5%, besonders bevorzugt 0,1-2%,

- 20 für das Vehikel 75-99,9%, bevorzugt 88-99,8%, besonders bevorzugt 94-99% und für das Netzmittel 0,02-10%, bevorzugt 0,1-5% und besonders bevorzugt 0,5-2,5%.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist eine im wesentlichen wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung, die N-0923, bevorzugt in kristalliner Form, enthält.

- 25 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind grundsätzlich geeignet zur mukosalen, z.B. nasalen, oder zur parenteralen Applikation.

- 30 Besonders geeignet sind die Zusammensetzungen für die Verabreichung durch Injektion, wobei die Injektion sowohl durch herkömmliche Spritzen als auch durch nadellose Injektionssysteme erfolgen kann. Beispiele für solche nadellosen Injektionssysteme sind in den Patentschriften US 5,840,062 und US 4,913,699 beschrieben. Die Injektion kann auf einem der im Stand der Technik bekannten Applikationswege für Depotformen, wie subkutan, intrakutan, intramuskulär oder intrakraniel, z.B. intraventrikulär, erfolgen.

Bevorzugt wird die subkutane, intrakutane oder intramuskuläre Verabreichung, ganz besonders bevorzugt wird die subkutane Applikation.

Überraschenderweise gelingt es mit den sehr einfach aufgebauten erfindungsgemäßen

- 5 Formulierungen einen über 48 Stunden therapeutisch relevanten Plasmaspiegel von N-0923 zu erreichen. Die Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen beträgt für N-0923 über 70% und die erreichten Plasmawirkstoffspiegel stehen in weitgehend linearer Beziehung zur in den Körper verbrachten Dosis (siehe Abbildung 4).

10

Daher sind die erfindungsgemäßen therapeutischen Zusammensetzungen ausgezeichnet zur chronischen Behandlung von Erkrankungen geeignet, die mit einer Störung des Dopamin-Stoffwechsels einhergehen. Beispiele für solche Erkrankungen sind Morbus Parkinson oder das Restless Leg Syndrom.

15

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können dabei als sowohl Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antiparkinsonmittel eingesetzt werden.

Unter dem Ausdruck "Antiparkinsonmittel" wird dabei jeder Wirkstoff verstanden, der ge-

- 20 eignet ist, einen pathologisch veränderten Dopaminstoffwechsel günstig zu beeinflussen und/oder in anderer Weise das Fortschreiten oder Bestehen von Morbus Parkinson therapeutisch oder prophylaktisch zu vermindern oder zu verhindern und/oder die mit Morbus Parkinson verbundenen Begleitsymptome zu lindern.

- 25 Beispiele für solche Antiparkinsonmittel sind dem Fachmann bekannt. Den Schutzbereich nicht-limitierende Beispiele für geeignete weitere Wirkstoffe sind Vertreter der Gruppe metabolischer Dopaminvorstufen, Dopaminrezeptoragonisten, Dopamintransportblocker, MAO-Hemmer, Muskarin-Rezeptorantagonisten, Glutamat-Rezeptorantagonisten, Catechol-O-Methyltransferase-Blocker, Neurotrophine, Immunophilin-Liganden, Histamin-30. Antagonisten, Antioxidanzien, Glutathion Transferase-Aktivatoren, Anti-Apoptose-Wirkstoffe oder Calciumantagonisten.

Geeignete Vertreter sind insbesondere Levodopa, Methyldopa, Biperiden, Paragyllin, Rasagillin, Selegilin, Lisurid, Pergolid, Bromocriptin, Cabergolin, Benzatropin, Ropinirol,

- 35 Amantadin, Memantine, Trihexyphenidyl, Diphenhydramin, Dihydroergocryptin, Tolcapon,

Entacapon, Metixen, Procyclidin, Budipin, Bornaprin, Pramipexol, Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) und der Brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Besagte Wirkstoffe können gemeinsam mit N-0923 in der erfindungsgemäßen pharma-

5 zeutischen Zubereitung verabreicht werden oder aber in einer separaten injizierbaren oder nicht-injizierbaren Formulierung, z.B. als „Kit-of-Parts“, vorliegen. Dabei kann der zusätzliche Antiparkinson-Wirkstoff ebenfalls retardiert oder aber unretardiert formuliert sein.

10 Mit der vorliegenden Erfindung wurden zum erstenmal injizierbare Depotformulierungen von N-0923 zur Verfügung gestellt, die in der Lage sind, N-0923 über einen Zeitraum von wenigstens 24 Stunden in therapeutisch wirksamer Menge freizusetzen. Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist daher die Verwendung von N-0923 zur Herstellung eines Depot-Arzneimittels.

15 Die in der vorliegenden Patentanmeldung beschriebenen erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind auch zur Verabreichung von N-0923 Derivaten geeignet, die in der US-Patentschrift US 4,564,628 beschrieben sind. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher pharmazeutische Depotformen von N-0923 Derivaten so-
20 wie die Verwendung von N-0923 Derivaten zur Herstellung von Depot-Arzneimitteln.

Ein anderer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von N-0923 in fester Phase zur Herstellung eines hitzesterilisierbaren Arzneimittels. Es zeigte sich unerwarteterweise, dass N-0923 beim Erhitzen während des Sterilisationsprozesses stabil bleibt, wenn es in
25 fester Phase vorliegt. Demgegenüber ist gelöstes N-0923 während des Autoklavierens einem signifikanten thermischen Abbau unterworfen (siehe Ausführungsbeispiel 4).

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von kristallinem N-0923, insbesondere als Hydrochloridsalz, zur Herstellung eines hitzesterilisierbaren Arzneimit-
30 tels.

Unter dem Ausdruck „hitzesterilisierbares Arzneimittel“ wird in dieser Patentanmeldung verstanden, das beim Erhitzen der pharmazeutischen Formulierung auf 121 °C und 0,2 mPa über 20 Minuten weniger als 1% des Wirkstoffs abgebaut wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung einer sterilen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend N-0923 durch das Autoklavieren einer pharmazeutischen Formulierung, die N-0923 in fester Phase enthält. Ein Beispiel ist das Autoklavieren einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierung bei 121 °C und 0.2 MPa über 5 20 Minuten.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das N-0923 dabei als kristallines Hydrochlorid-salz ausgebildet, welches z.B. in öliger Suspension vorliegt.

- 10 Ein anderer Aspekt der Erfindung ist die Bereitstellung eines Kits zur Behandlung von Morbus Parkinson oder Restless Leg umfassend eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung und eine Vorrichtung zur Injektion.

Bei der Vorrichtung zur Injektion kann es sich um ein noch mit der pharmazeutischen Zusammensetzung zu beschickendes oder um ein bereits mit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung befülltes Injektionssystem handeln. Das Injektionssystem kann mit einer herkömmlichen Kanüle versehen sein oder alternativ auch als nadelloses Injektionssystem zu gebrauchen sein.

- 20 Ein Gegenstand der Erfindung ist auch ein Kit in dem mehrere Dosierungen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung und mehrere Injektionsvorrichtungen enthalten sind, z.B. ein Wochen- oder Monatsvorrat.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Kit umfassend eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung und orale oder transdermale Verabreichungsform von N-0923 oder eines anderen Antiparkinsonmittels.

Eine Kombination aus injizierbarer und oraler Verabreichungsform in einem Kit kann beispielsweise günstig sein, um ein zu starkes Absinken der Plasmaspiegel bei der Er schöpfung eines Depots und vor dem Applizieren eines neuen Depots zu verhindern oder zu überbrücken.

Eine bevorzugte Ausführungsform ist daher ein Kit aus einer injizierbaren Depotform von N-0923 und einer oralen, schnell anflutenden Formulierung eines Antiparkinsonmittels.

Ein Beispiel für schnell anflutende orale Dosierungsformen wird beispielsweise in der EP 651 997 beschrieben.

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Kit umfassend die erfindungs-

- 5 gemäß pharmazeutische Zubereitung von N-0923 und eine transdermale Verabre-
chungsform von N-0923.

Die folgenden Beispiele dienen der Illustration der Erfindung:

10

Ausführungsbeispiele:

1. Herstellung und Kristallisierung von N-0923

- 15 Die Herstellung und Kristallisierung von kristallinem N-0923 erfolgt wie in USP 4,564,628
beschrieben. Alternativ kann kristallines N-0923 hergestellt werden, indem N-0923 Hydro-
chlorid zunächst unter Wärme in Methanol gelöst wird, das Methanol abdestilliert wird, der
Rückstand in Aceton bei über 50°C gelöst wird und das N-0923-HCl sodann für mehrere
Stunden bei niedrigen Temperaturen auskristallisiert wird. Zur weiteren Aufreinigung kann
20 eine Rekristallisation z.B. in Aceton oder Propanol erfolgen.

2. Herstellung einer N-0923 Suspension enthaltend 1% N-0923 und 1% GML

(a) Herstellen der kontinuierlichen Phase

- 25 1411,2 g Miglyol 812 wurde in eine Duran Flasche eingewogen. 14,4 g Imwitor 312 wurde
dem Miglyol zugegeben und im Anschluß für 30 Minuten unter Rühren auf 80°C erwärmt.
Die klare Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und gefiltert.

30 (b) Herstellen der Suspension

- 1188 g der unter (b) hergestellten Lösung wurde in einen Glaslaborreaktor überführt, 12 g
N-0923 zugesetzt und für 10 Minuten mit einem Ultraturrax bei 10.000 UpM unter Stick-
stoff homogenisiert. Die Suspension wurde bei laufendem Ultraturrax (2.000 UpM) in
35 Braunglasflaschen abgefüllt.

3. Herstellung einer N-0923 Suspension enthaltend 0,5, 1,5 und 2% N-0923 und 0,5%,
1% oder 1,5% GML

Die Herstellung erfolgte wie unter 1 beschrieben, mit entsprechend veränderten Einwaa-
5 gen.

4. Hitzesterilisierung von N-0923

10 Eine 0,6 %ige wässrige Lösung von N-0923 Hydrochlorid (Ansatz I) und eine 1%ige N-
0923 Suspension entsprechend Ausführungsbeispiel 2 (Ansatz II) wurde für 20 Minuten
bei 120 °C und 0,2 Pa autoklaviert. Zudem wurde eine 0,5%ige wässrige N-0923 Lösung
unter Stickstoffbegasung autoklaviert (Ansatz III). Anschließend wurden photometrisch die
Abbaumengen bestimmt.

15 Beim Autoklavieren der wässrigen Lösungen in den Ansätzen I und III zeigte sich, dass
jeweils 1,5 % des N-0923 thermisch in Abbauprodukte zersetzt wird. In Ansatz II wurden
dagegen weniger als 0,5% Abbau nachgewiesen.

20 5. Freisetzung von N-0923 aus den erfindungsgemäßen Depots in der Ratte

Sprague-Dawley Ratten erhielten subkutane Bolus-Injektionen öliger N-0923 Kristallsus-
pension der folgenden Zusammensetzung:

25 N-0923: 0,5 oder 1 %ig
Imwitor 312: 1 %
Miglyol 812: ad 100 %

30 Die Applikation erfolgte alle 48 Stunden in den folgenden Dosierungen:

- 1 mg/kg (0,2 ml/kg einer 0,5 %igen Suspension)
3 mg/kg (0,6 ml/kg einer 0,5 %igen Suspension)
10 mg/kg (1 ml/kg einer 1 %igen Suspension)
35 30 mg/kg (3 ml/kg einer 1 %igen Suspension)

6, 24 und 48 Stunden nach der 2. und 46. Verabreichung wurden Plasmaproben entnommen und die N-0923 Konzentration mittels LC-MS-MS analysiert. Die Werte aus 6 Tieren wurden gemittelt. Die Resultate sind in Abbildung 1 dargestellt.

5

6. Freisetzung von N-0923 aus den erfindungsgemäßen Depots in der Ratte

Die Versuchsanordnung entspricht Ausführungsbeispiel 5, mit dem Unterschied, daß alle 48 Stunden eine Dosis von 12,5 mg N-0923/kg Körpergewicht appliziert wurde.

10

Meßwerte wurden jeweils 2, 4, 8, 24, 32 und 48 Stunden nach der 22. Applikation genommen und quantifiziert. Die Plasmaspiegel der einzelnen Tiere sind in Abbildung 2 dargestellt.

15

7. Freisetzung von N-0923 aus den erfindungsgemäßen Depots im Affen

Cynomolgus-Affen erhielten tägliche subkutane Bolus-Injektionen öliger N-0923 Kristall-suspensionen der folgenden Zusammensetzung:

20

N-0923:	0,5 oder 1 %ig
Imwitor 312:	1 %ig
Miglyol 812:	ad 100 %

25

Die Applikation erfolgte täglich in Dosen von 0,25, 1 und 4 mg/kg. 2, 6 und 24 Stunden nach der 3. und 85. Applikation wurden Plasmaproben entnommen und per LC-MS-MS analysiert.

30

Abbildung 3 zeigt die Meßwerte in einzelnen Tieren. Abbildung 4 zeigt die Beziehung zwischen eingesetzter Dosis und resultierenden maximalen Plasmakonzentrationen

ANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine den Wirkstoff N-0923 enthaltende Depotform ist.

5

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine ölige Suspension ist, in der der Wirkstoff N-0923 in Salzform und im wesentlichen in fester Phase vorliegt.

10 3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung wasserfrei ist.

15 4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das N-0923 in kristalliner Form vorliegt.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das N-0923 als kristallines Hydrochloridsalz vorliegt.

20 6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung eine ölige Suspension ist, deren kontinuierliche Phase im wesentlichen aus Polyol-Fettsäure-Estern besteht.

25 7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ansprüchen 2-6, wobei die kontinuierliche Phase im wesentlichen aus Polyol-Fettsäure-Estern besteht, die 1,3-Propandiol, Glycerol, 1,2,3-Butantriol, 1,2,4-Butantriol oder 1,3-Butandiol als Polyol-Komponente enthalten.

30 8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ansprüchen 2-7, wobei die kontinuierliche Phase im wesentlichen aus Polyol-Fettsäure-Estern besteht, die Fettsäuren einer Kettenlänge von 6 bis 22 C-Atomen enthalten.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ansprüchen 2-8, wobei die kontinuierliche Phase im wesentlichen aus Mittelketten-Triglyceriden besteht.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ansprüchen 2-9, ferner dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich ein Netzmittel umfasst.
- 5 11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei das Netzmittel im wesentlichen aus Polyol-Fettsäure-Estern besteht, deren Monoester-Anteil über 60% beträgt.
- 10 12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ansprüchen 10-11, wobei das Netzmittel im wesentlichen aus Polyol-Fettsäure-Estern besteht, die 1,3-Propandiol, Glycerol, 1,2,4-Butantriol, 1,2,3-Butantriol, 1,3-Butantriol oder Sorbitan als Polyol-Komponente enthalten.
- 15 13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ansprüchen 10-12, wobei das Netzmittel im wesentlichen aus Polyol-Fettsäure-Monoestern besteht, die Fettsäuren einer Kettenlänge von 6 bis 14 C-Atomen enthalten.
- 20 14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Ansprüchen 10-13, wobei das Netzmittel im wesentlichen aus Glycerinmonolaurat und/oder Glycerinmonocaprylat besteht.
- 25 15. Wasserfreie pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie kristallines N-0923 Salz in hydrophober flüssiger Phase umfaßt und nach Verabreichung beim Patienten zu einem kontinuierlichen Plasmaspiegel von 0,2 – 10 ng N-0923 /ml über mindestens 24 Stunden führt.
- 30 16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur subkutanen oder intramuskulären Verabreichung.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Krankheiten, die mit einem gestörten Dopamin-Stoffwechsel verbunden sind.
- 35 18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche ferner dadurch gekennzeichnet dass die pharmazeutische Zusammensetzung mindestens einen weiteren Antiparkinsonwirkstoff enthält.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche ferner dadurch gekennzeichnet dass die pharmazeutische Zusammensetzung mindestens einen weiteren Antiparkinsonwirkstoff enthält.
- 5 19. Verwendung von N-0923 oder eines N-0923 Derivats zur Herstellung eines Depot-Arzneimittels.
20. Verwendung von N-0923 in fester Phase zur Herstellung eines hitzesterilisierbaren Arzneimittels.
- 10 21. Verwendung nach Ansprüchen 20-21, dadurch gekennzeichnet, dass N-0923 kri-stallin vorliegt.
- 15 22. Herstellung einer sterilen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend N-0923, gekennzeichnet durch das Autoklavieren einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die N-0923 in fester Phase enthält.
- 20 23. Kit zur Behandlung von Morbus Parkinson oder Restless Leg, umfassend
 - (a) eine pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche
 - (b) eine Vorrichtung zur Injektion.

Abb. 1a

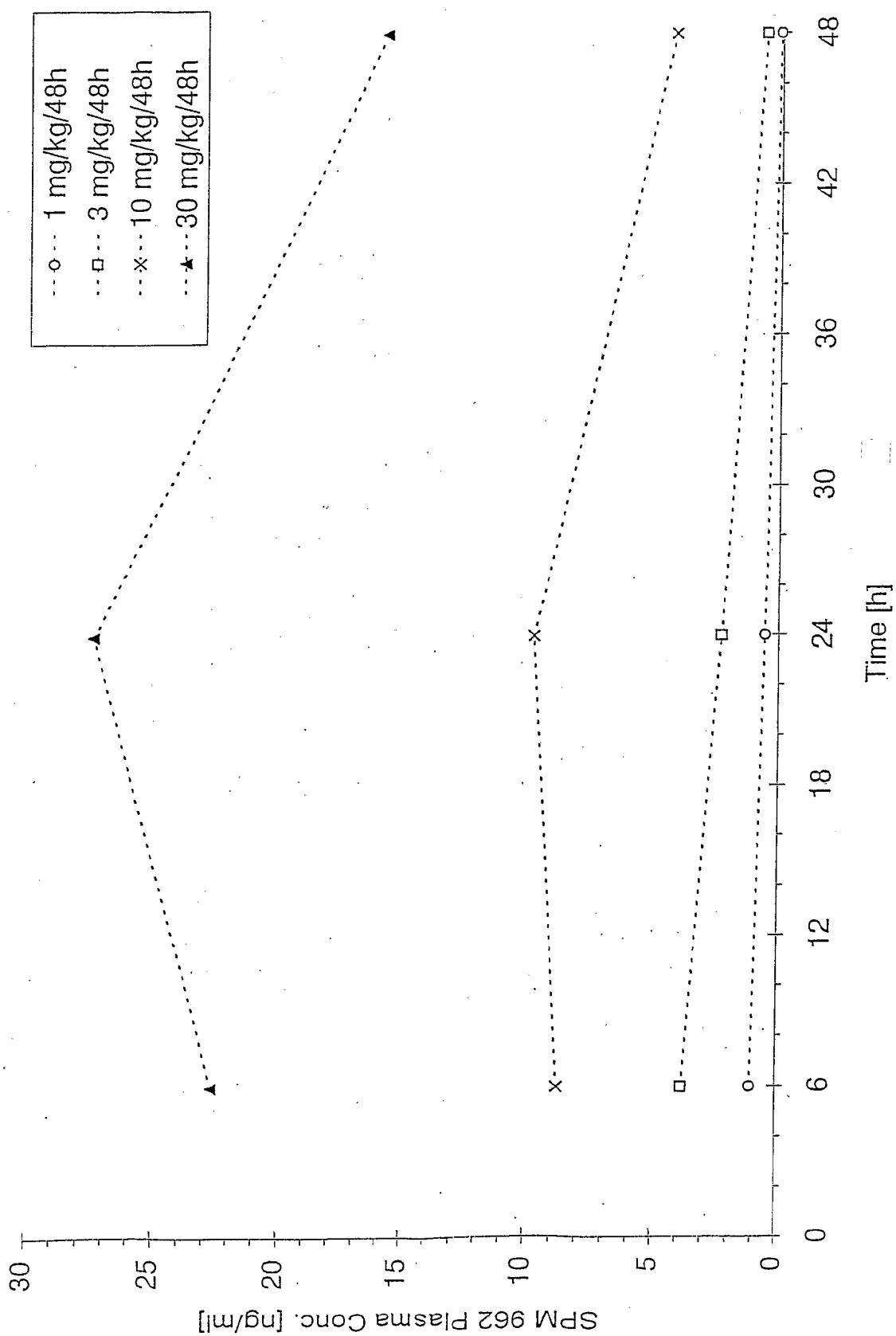


Abb. 1b

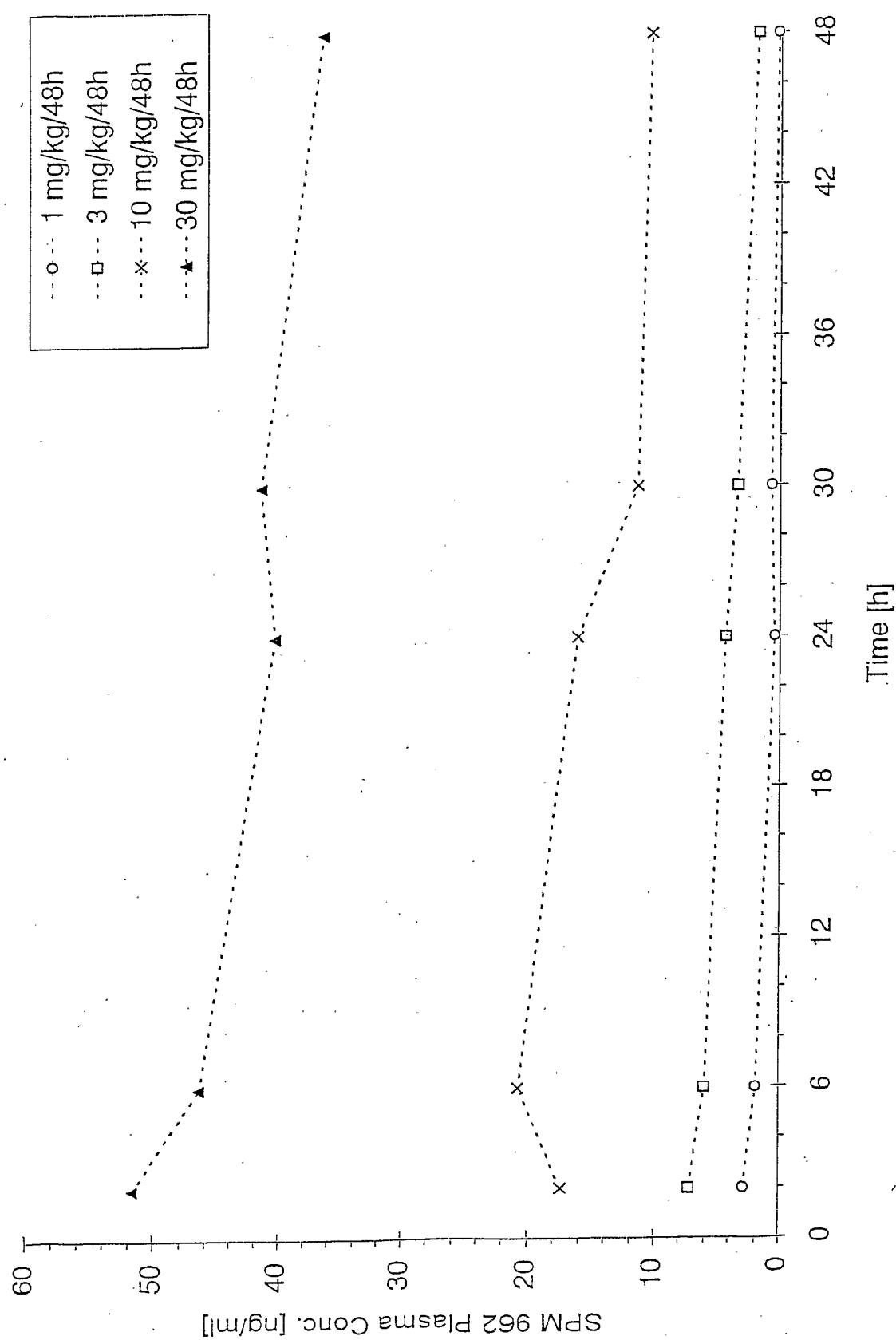
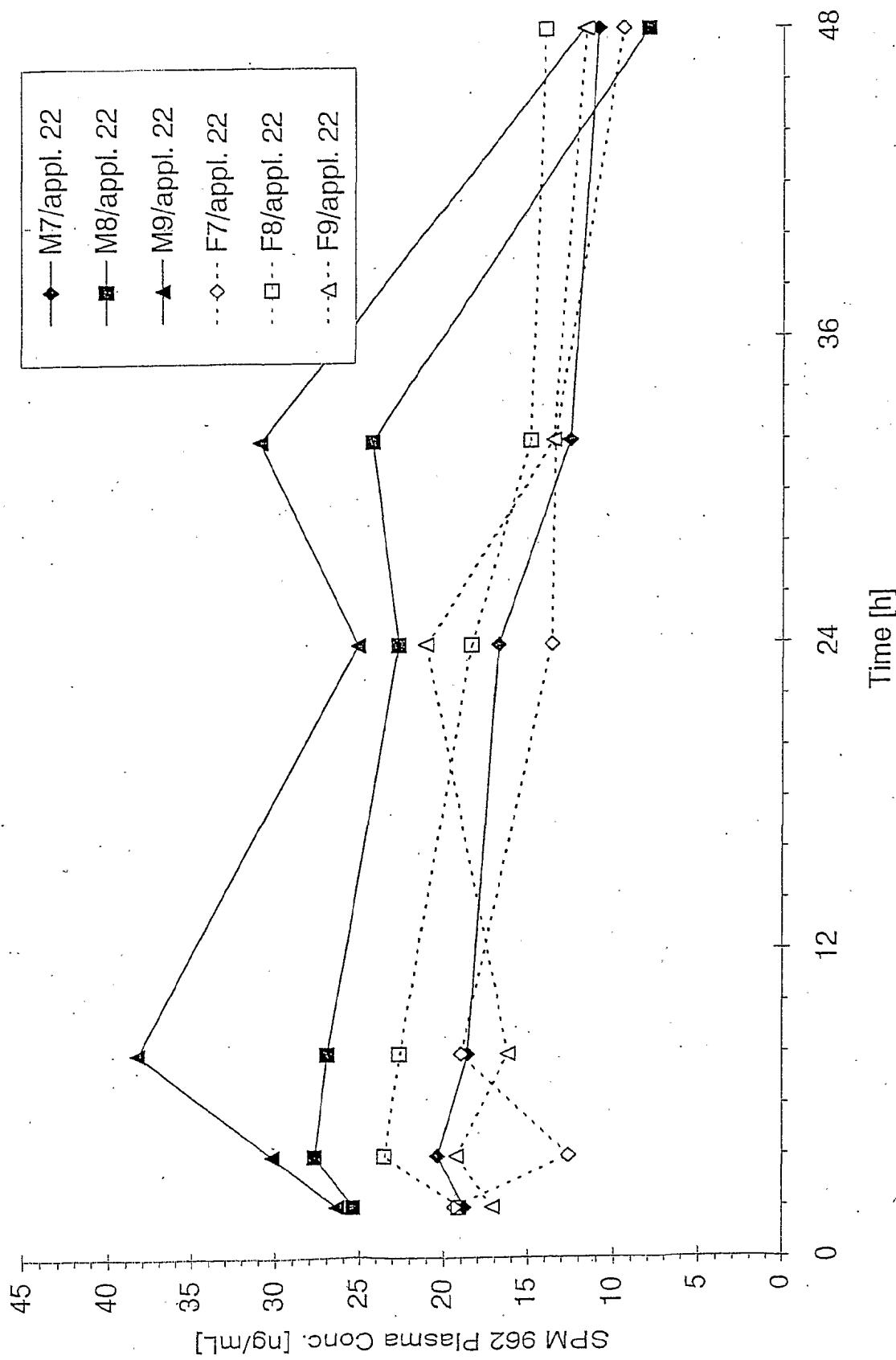
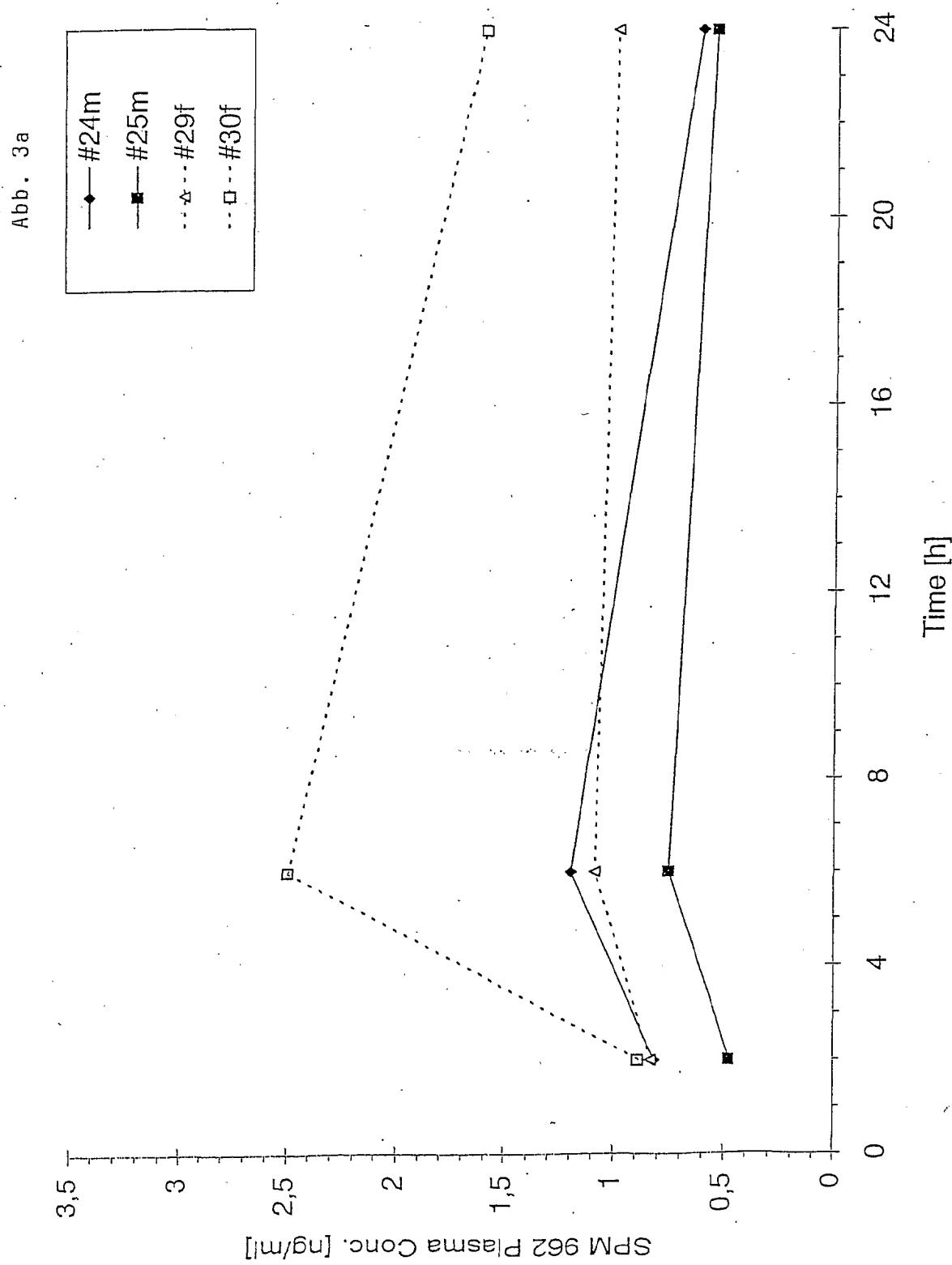


Abb. 2





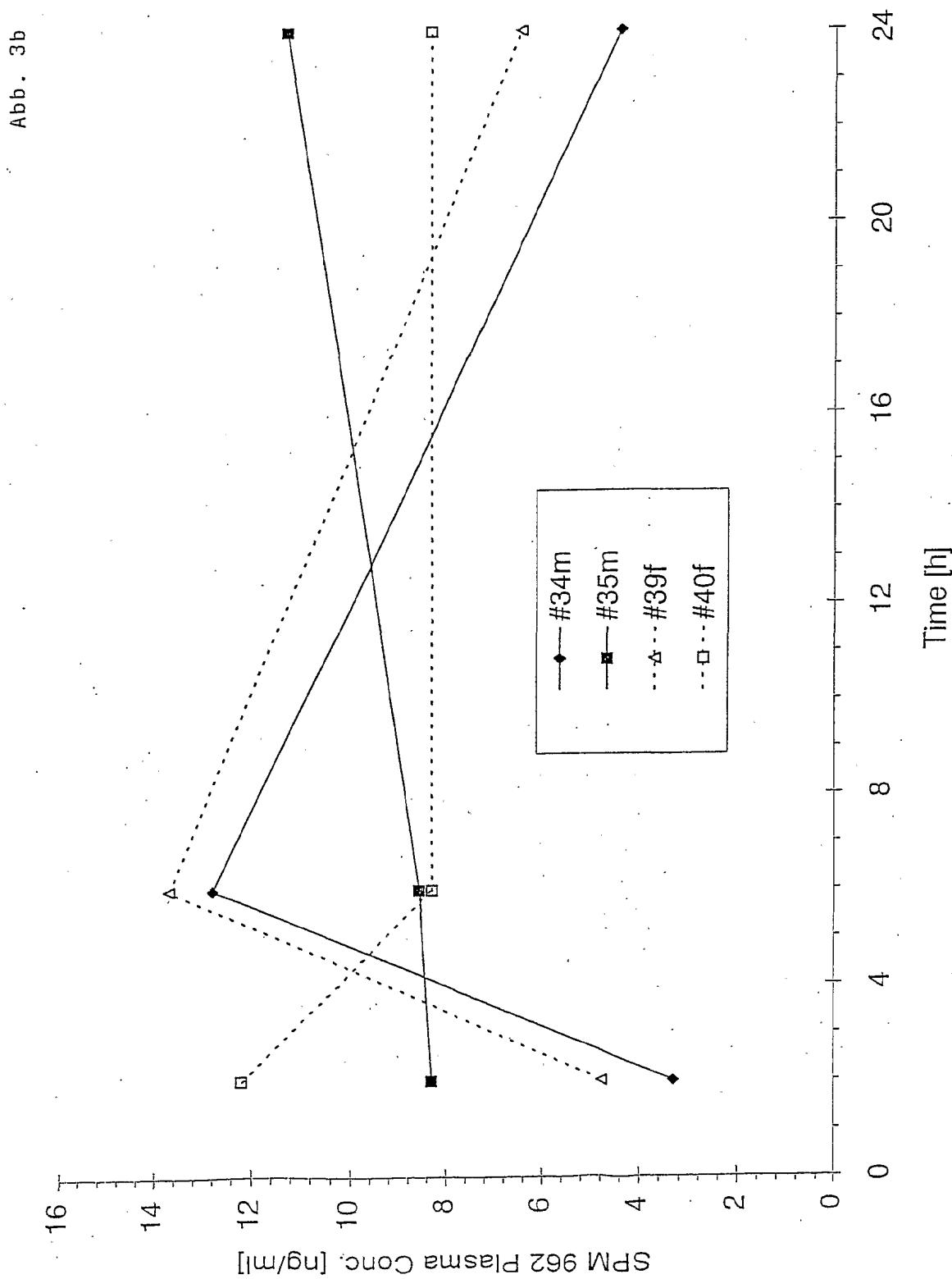


Abb. 4

